

⑤1

Int. Cl. 2:

A 61 K 31/19

①9 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 K 31/22

A 61 K 33/06

A 61 K 31/375

DEUTSCHES PATENTAMT



BelongsTo

DT 25 30 372 A 1

①1

Offenlegungsschrift 25 30 372

②1

Aktenzeichen:

P 25 30 372.4-41

②2

Anmeldetag:

8. 7. 75

④3

Offenlegungstag:

13. 1. 77

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

⑤4

Bezeichnung: Pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung von Psoriasis

⑦1

Anmelder: Schweckendiek, Walter, Dr., 6700 Ludwigshafen

⑦2

Erfinder: gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

Dr. W. Schweckenöiek
6700 Ludwigshafen, 07.07.75

2530372

Pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung von PSORIASIS

Beschreibung

Seit 1959 ist bekannt, daß man Psoriasis mit Fumarsäure und ihren Verbindungen erfolgreich behandeln kann⁽¹⁾. Die Verbindungen werden intern und extern appliziert¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾. Fast jeder Patient jedoch bedarf speziell bei Psoriasis einer individuellen Behandlung. Der Dosierung kommt dabei größte Bedeutung zu. So wurden jetzt Zubereitungen entwickelt, die den geforderten Ansprüchen hervorragend genügen. Zu diesem Zweck verdünnt man z. B. die hochaktiven Fumarsäurederivate vorteilhaft mit den sauren Salzen der Wein-, Zitronen- und Ascorbinsäure sowie mit Magnesium- oder Natriumsulfat. Die Dosierung ist dann sehr einfach. Man verfährt dabei in der Weise, daß man z. B. einen Teil der in "Medizin heute" (19) 1970, S. 10 publizierten Rezeptur M mit 20, 30 oder 50 Teilen eines Pulvers, bestehend aus:

192 Tl. Weinsäure	} Pulver VD
30 Tl. Zitronensäure	
6 Tl. Ascorbinsäure	
220 Tl. Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat (wasserfrei)	
210 Tl. Natriumbikarbonat	
<u>342 Tl. Zucker</u>	
1000 Tl.	

vermischt.

609882/1200

Der Einfachheit halber sei das Verdünnungspulver mit VD bezeichnet. Wählt man ein Verhältnis von Rezeptur M ⁽⁴⁾ : Pulver VD = 1 : 35, so enthält ein Teelöffel etwa 5 g der Mischung und damit etwa 100 mg wirksamer Substanz auf Fumarsäurebasis. Je nach Bedarf kann man diese Menge nach unten oder oben variieren. Die so hergestellte Zubereitung, sie kann auch in Tablettenform angeboten werden, hat, in Wasser gelöst, einen angenehmen Geschmack. Sie wird auch von Kindern gern eingenommen. Zudem beseitigt sie Magen- und Darmbeschwerden, unter denen Psoriatiker meistens zu leiden haben (Darmdivertikel, Darmentzündungen). Alle Schuppenflechtler sind Bindegewebschwächlinge. Der Glycinstoffwechsel ^(9; 10) ist gestört und damit die Aminosäuresequenz des Collagens ⁽¹¹⁾. Die gesunde Haut enthält nämlich zu 30 % Glycin. In den Schuppen der Psoriatiker fehlt nicht nur Glycin, sondern auch Asparaginsäure ⁽¹¹⁾. Beide Verbindungen sind via Fumarsäure im Körper leicht synthetisierbar ⁽⁸⁾.

Nach der von 1959 bis 1973 publizierten Methode zur Behandlung von Psoriasis mit "Fumarsäure" wurden bereits einige Hundert Patienten von Ärzten mit Erfolg behandelt ^(6; 11). Die neuesten Erkenntnisse jedoch sind Gegenstand dieser Patentschrift. So wurde das Mangansalz ⁽⁴⁾ des Fumarsäuremonoäthylesters vorteilhaft mit in die Rezepturen genommen, in manchen Fällen auch das Calciumsalz der L(+)Milchsäure miteinbezogen. Auf die enge chemische Beziehung zwischen L(+)Milchsäure und Oxyfumarsäure (Oxaleessigsäure) wurde schon 1967 hingewiesen ⁽³⁾. Entgegen der in "Medizin heute" (19) 1970/S 12 ⁽⁴⁾ vertretenen Ansicht, stellte sich heraus, daß das Mangansalz des Fumarsäuremonoäthylesters keinerlei Beschwerden verursacht. Unverträglichkeit trat nur dann auf, wenn gleichzeitig das entsprechende Cobaltsalz verabreicht wurde. Es hat vielmehr

eine ausgezeichnete Wirkungsbreite. Eine wesentliche Bereicherung jedoch stellten die schon eingangs erwähnten Zubereitungen in Gegenwart saurer Salze der Wein-, Zitronen- und Ascorbinsäure dar.

Ihre Applikation bewirkt eine schnelle Normalisierung der Stoffwechsellage bei Psoriasis. Sie sind darüber hinaus hervorragende Medikamente bei Durchblutungsstörungen, Altersdiabetes⁽¹³⁾ und normalisieren den Cholesterinspiegel sehr schnell. Sie wirken günstig auf den Magen-Darm-Trakt. Das alles ist bei Psoriasis sehr wichtig, denn Psoriasis ist keine Hautkrankheit, sondern eine Stoffwechselentgleisung.

Die in den nachfolgenden Beispielen angegebenen Teile sind Gewichtsteile.

Beispiel 1

Man stelle eine Mischung her aus:

100 Teilen Fumarsäure und
100 Teilen Fumarsäuredimethylester,

indem man jede Komponente vorher feinst vermahlt. 2 Teile dieser Mischung verdünnt man mit 50 Teilen Pulver VD und lagert die Zubereitung luft- und wasserdicht in einer Glasflasche.

Einnahme pro Tag: 1 Teelöffel voll in $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Glas Wasser vor dem Frühstück.

Beispiel 2

Man mischt

100 Teile Fumarsäure (feinst gemahlen)
100 Teile Fumarsäuredimethylester (feinst gemahlen)
100 Teile Di-Lithium-Fumarat (feinst gemahlen)
100 Teile Zinksalz des Fumarsäuremonoaethylesters.

3 Teile dieses Gemisches werden mit 50 Teilen Pulver VD vermischt.

Orale Applikation wie in Beispiel 1. (geeignet für Psoriasis arthropathica).

Beispiel 3

Man mischt

198 Teile Fumarsäure
80 Teile bas. Magnesiumhydroxid-carbonat (Merck)
200 Teile Calciumsalz des Fumarsäuremonoaethylesters
160 Teile Zinksalz des Fumarsäuremonoaethylesters
120 Teile Mangansalz des Fumarsäuremonoaethylesters
2 Teile Kupfersalz des Fumarsäuremonoaethylesters
40 Teile Eisensalz des Fumarsäuremonoaethylesters
200 Teile Fumarsäuredimethylester
1000 Teile.

3 Teile dieser Rezeptur verdünnt man mit 100 Teilen des eingangs erwähnten Verdünnungspulvers VD. Einen Teelöffel voll davon verrührt man in 1/4 bis 1/2 Glas Wasser und trinkt die Lösung vor dem Frühstück.

Beispiel 4

Man stellt die vorher einzeln gemahlenden Komponenten zu folgender Rezeptur zusammen:

208 Teile Zinksalz des Fumarsäuremonoäthylesters
176 Teile Calciumsalz des Fumarsäuremonoäthylesters
80 Teile Lithiumsalz des Fumarsäuremonoäthylesters
40 Teile Eisensalz des Fumarsäuremonoäthylesters
2 Teile Kupfersalz des Fumarsäuremonoäthylesters
80 Teile Mangansalz des Fumarsäuremonoäthylesters
176 Teile Fumarsäuredimethylester
174 Teile Fumarsäure
64 Teile bas. Magnesiumhydroxidcarbonat (Merck)
1000 Teile

50 % des Calciumsalzes können durch das Calciumsalz der L(+)Milchsäure ersetzt werden.

100 - 150 mg der Rezeptur füllt man in dünndarmlösliche Gelatine-Kapseln (capsulae operculatae).

Applikation: 1 Kapsel pro Tag während des Frühstücks.

Vorteilhaft mischt man 4 Teile der Rezeptur mit 100 Teilen des Pulvers VD. Applikation 1 - 2 Teelöffel am Tag in etwas Wasser vor den Mahlzeiten.

Beispiel 5

SALBE (externe Behandlung)

Man stellt eine Emulsion her aus z. B.

14 Teilen DMSO (Infiltrina) ⁽¹²⁾

11 Teilen Wasser

3 Teilen Zinksalz des Fumarsäuremonoäthylesters

3 Teilen Fumarsäure

1-2 Tl. Allantoin

Diese Emulsion verrührt man gegebenenfalls unter Zusatz von TWEEN 20 bis zur homogenen Konsistenz mit 47 Teilen DDD biolog. Hautsalbe (oder einer entsprechenden Salbe Typ W/Ö auf Kohlenwasserstoffbasis) sowie mit 20 Teilen Vitamin A-Säure-Salbe 0,05 %ig (Hoffmann La Roche).

Das Zinksalz des Fumarsäuremonoäthylesters in der Salbe kann auch durch 3 - 4 Teile der Rezeptur aus Beispiel 4 ersetzt werden.

Diese Salben verursachen keine entzündlichen Erytheme ^(2; 4) und sind trotzdem wirksam. Bei guter Verträglichkeit kann der Vitamin-A-Säure-Salbe-Anteil erhöht werden z. B. auf 34 Teile, oder aber unter 20 Teile gesenkt werden, falls erforderlich. Zweckmäßig reibt man wenig Salbe kräftig in die Haut ein.

Beispiel 6

KOPFWASSER

Man löst

- 1 Teil Salicylsäure
- 1 Teil Fumarsäure
- 1 Teil Calciumsalz des Fumarsäuremonoäthylesters
- 0,5 Teile Zinksalz des Fumarsäuremonoäthylesters
- 0,5 Teile Mangansalz des Fumarsäuremonoäthylesters
- 0,5 Teile Fumarsäuredimethylester und
- 0,02 Teile Vitamin A-Säure

in 10 Teilen Wasser,

86 Teilen Birkenhaarwasser oder Haarspiritus und in
4 Teilen Glyzerin.

Das Haarwasser wird in bekannter Weise in die Kopfhaut einmassiert.

Beispiel 7

VOLLBAD

Man stellt sich eine Mischung her aus:

- 100 Teilen Fumarsäure (feinst gemahlen)
- 100 Teilen Fumarsäuredimethylester (feinst gemahlen)
- 100 Teilen Weinsäure
- 150 Teilen Kalium- oder Natriumbikarbonat
- 50 Teilen Zitronensäure

2 - 5 Teelöffel dieser Mischung gibt man in ein Vollbad.
Vorher verrührt man in das Bad 2 Esslöffel Praecutan oder

SATINA (das Badepulver kann auch tablettiert angewandt werden).

Ein solches Bad bewirkt eine starke Durchblutung und Rötung der Haut. Zweckmäßig beginnt man mit 2 - 3 Teelöffeln - d.h. mit niedriger Dosierung⁽⁷⁾, die man dann später steigert.

PATENTANSPRUCH

- ① Leicht dosierbare, wohlschmeckende orale pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung von PSORIASIS, bestehend aus Fumarsäure, ihren neutralen und sauren Salzen, ihren Di- und Mono-Estern, sowie deren Salzen, einschließlich der Mangansalze, dadurch gekennzeichnet, daß man die Fumarsäureverbindungen zweckmäßig in Kombination oder als Einzelkomponenten mit den sauren Alkalisalzen der Wein-, Zitronen- und Ascorbinsäure sowie in Gegenwart von Magnesiumsulfat und Zuckern verdünnt und in Wasser gelöst verabreicht.
2. Pharmazeutische Zubereitungen zur externen Behandlung von PSORIASIS auf Fumarsäurebasis, dadurch gekennzeichnet, daß man die Fumarsäurekomponenten mit sauren Salzen der Wein- und Zitronen- sowie gegebenenfalls mit Vitamin A-Säure zusammen appliziert.

W. Schleiermacher

LITERATUR

1. Med.Mschr (13) 1959/S. 103 - 104
2. "Medizin heute" (15) 1966/S. 219/220
3. "Medizin heute" (16) 1967/S. 315/316
4. "Medizin heute" (19) 1970/S. 10 - 12
4. "Ärztliche Praxis" (23) 1971/S. 1034
6. "SELECTA" Heft 4, 1973/S. 225
7. Merkblatt Dr. E. Sott, Mannheim
8. 2/74 Zeitschrift für die Mitglieder des Deutschen Psoriasisbundes eV
9. C 1963/19307 (J. Clin. Invest. 40/Nr. 8, Part I/1486-94/1961 Bethesda Nat. Inst. of Health)
10. C. 1922/III/S. 928
11. Brief an Herrn Prof. Dr. Rohde, Hamburg vom 01.08.74
12. "Dimethylsulfoxyd ist nicht gestorben"
Med. Mschr (28) 1974/S. 325
13. DAS 1 165 586.

609882/1200

THIS PAGE BLANK (USPTO)